

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(6)

Int. Cl..

C 07 c, 103/78

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 q, 32/10  
30 h, 2/36

(10)

# Offenlegungsschrift 2 149 070

(21)

Aktenzeichen: P 21 49 070.0

(22)

Anmeldetag: 1. Oktober 1971

(43)

Offenlegungstag: 5. April 1973

Ausstellungsriorität: —

(30) Unionspriorität

NATIONAL REFERENCE LIBRARY  
FOR SCIENCE AND INVENTION

(32) Datum: —

13 APR 1973

(33) Land: —

(31) Aktenzeichen: —

(54) Bezeichnung: Phenoxalkylcarbonsäurederivate und Verfahren zur Herstellung derselben

(61) Zusatz zu: —

(62) Ausscheidung aus: —

(71) Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

Vertreter gem. § 16 PatG. —

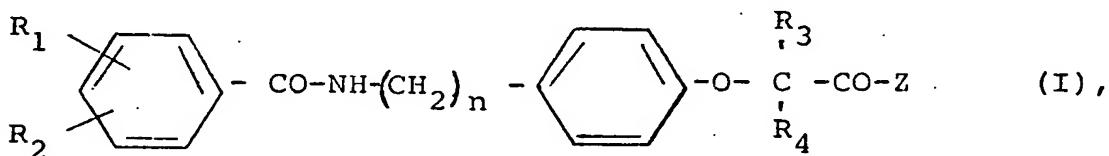
(72) Als Erfinder benannt: Witte, Ernst-Christian, Dr. rer. nat., 6800 Mannheim;  
Stach, Kurt, Dr.-Ing., 6800 Mannheim-Waldhof;  
Thiel, Max, Dr. rer. nat., 6800 Mannheim; Schmidt, Felix, Dr. rer. nat.,  
6800 Mannheim-Seckenheim; Stork, Harald, Dr. med.,  
6800 Mannheim-Feudenheim

DT 2149070

A05

Phenoxyalkylcarbonsäurederivate und Verfahren zur Herstellung derselben

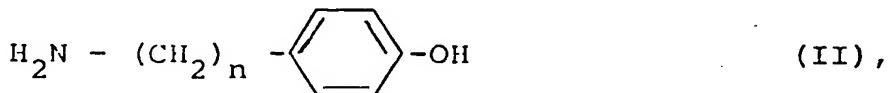
Die vorliegende Erfindung betrifft Phenoxyalkylcarbonsäurederivate, Verfahren zur Herstellung derselben sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit lipidsenkender Wirkung. Die Struktur der neuen Verbindungen wird durch die Formel I wiedergegeben:



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen oder eine niedere Alkoxygruppe,  
 $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  
 $Z$  eine Hydroxyl- oder niedere Alkoxygruppe bedeuten.

Die Verbindungen sowie ihre pharmakologisch verträglichen Salze zeigen im Tierversuch eine starke Senkung der Serum-lipide und des Cholesterinspiegels ohne daß dabei unerwünschte Nebenwirkungen auftraten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze sind deswegen wirksame Arzneimittel gegen Artherosklerose.

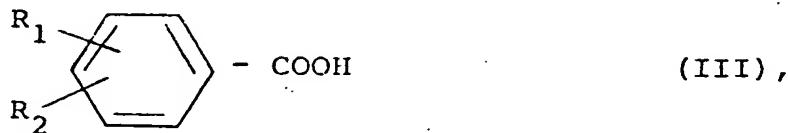
Die Herstellung der Verbindungen I ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der allgemeinen Formel II



in welcher  $n$  die obengenannte Bedeutung hat,

- 2 -

gegebenenfalls nach Einführung von üblichen Schutzgruppen für die jeweils intermediär zu schützende Amino- bzw. Hydroxylgruppe in an sich bekannter Weise mit einem Derivat einer Säure der allgemeinen Formel III



in welcher  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obengenannte Bedeutung haben, und mit einer Verbindung der Formel IV



in welcher  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{Z}$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $\text{X}$  eine reaktive Gruppe darstellt,

umsetzt und die erhaltenen Verbindungen I gewünschtenfalls anschließend in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt. Gegebenenfalls können die Substituenten  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{Z}$  anschließend an die Kondensation des Grundgerüstes in an sich bekannter Weise eingeführt oder umgewandelt werden.

Die Kondensation der Verbindung der allgemeinen Formel II mit den Verbindungen III und IV wird vorzugsweise durch intermediäres Blockieren einer der beiden reaktiven Gruppen mit einer leicht abspaltbaren, für diesen Zweck gebräuchlichen Schutzgruppe, Umsetzung mit der Verbindung III bzw. IV, Abspaltung der Schutzgruppe und Umsetzung mit der zweiten Verbindung der Formel III bzw. IV durchgeführt.

Als reaktive Derivate der Verbindung III kommen insbesondere die Halogenide, Anhydride oder Imidazolide der entsprechend substituierten Benzoesäuren infrage, die z. B. unter den Bedingungen der Schotten-Baumann-Reaktion, d. h. unter Zusatz eines tertiären Amins, wie z. B. Pyridin oder Dimethylanilin, in einem inerten Lösungsmittel mit der Verbindung II umgesetzt werden können. Als inertes Lösungsmittel dient dabei vorzugsweise ein Überschuß des tertiären Amins. Weiter bevorzugt ist eine vorhergehende Blockierung der phenolischen OH-Gruppe durch Veresterung und insbesondere bevorzugt eine Blockierung der phenolischen OH-Gruppe durch Veretherung mit einer Verbindung der Formel IV.

Für eine primäre Umsetzung der Verbindung II mit der Verbindung IV hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, zunächst die Aminogruppe der Verbindung II in eine Phthalimidgruppe zu überführen, die nach der Umsetzung z. B. mit Hydrazin oder Hydroxylamin in an sich bekannter Weise leicht wieder abgespalten werden kann. Als reaktives Derivat der Verbindung IV kommen insbesondere diejenigen infrage, bei denen X das Anion einer starken Säure, insbesondere einer Halogenwasserstoff- oder Sulfonsäure darstellt. Die Reaktion kann weiterhin begünstigt werden indem man die phenolische OH-Gruppe der Verbindung II, z. B. durch Umsetzung mit Natriumalkoholat in ein Phenolat überführt. Die Reaktion der beiden Komponenten wird in inerten Lösungsmitteln, z. B. Toluol oder Xylol, vorzugsweise in der Wärme durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

B e i s p i e l 1 $\alpha$ -[4-(Benzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester

Zu 20,1 g (146 mMol) Tyramin in 60 ml absolutem Pyridin werden unter Röhren und Feuchtigkeitsausschluß 41,0 g (292 mMol) Benzoylchlorid in 10 Minuten getropft und mit ca. 50 ml absolutem Pyridin nachgespült. Die sich bei der Zugabe von Benzoylchlorid von selbst erwärmende Lösung wird anschließend 15 Minuten auf 100°C erwärmt, um die Reaktion zu vervollständigen, auf 35°C abgekühlt und in ein Gemisch von etwa 500 g Eis und Wasser gegossen. Der entstandene Kristallbrei wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man 38,3 g (76% der Theorie) Dibenzoyltyramin vom Schmelzpunkt 173-174°C. Aus den Mutterlaugen lassen sich weitere 9,9 g gewinnen, so daß die Gesamtausbeute über 90% beträgt.

38,0 g (0,11 Mol) Dibenzoyltyramin werden in 400 ml Methanol suspendiert, 130 ml 2 n Kalilauge zugefügt und 1 Stunde auf 40 - 45°C erwärmt. Nach dem Abkühlen werden 130 ml 2 n Salzsäure zugegeben.

Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum von Methanol befreit und der dabei ausfallende Niederschlag mit dem der Salzsäurefällung vereinigt. Die Niederschläge werden mit Wasser gewaschen und zur Entfernung von eventuell vorhandener Benzoësäure mit Natriumbicarbonatlösung digeriert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 23,5 g (89% d. Th.) N-Benzoyltyramin vom Schmelzpunkt 165 - 166°C.

In eine Lösung von 2,14 g (93 mg-Atom) Natrium in 50 ml absolutem Methanol werden 22,5 g (93 mMol) N-Benzoyltyramin eingetragen, der Alkohol abgedampft und der Rückstand mit Benzol als Schlepper im Vakuum von restlichem Lösungsmittel befreit. Das absolut trockene pulverförmige Phenolat wird in 100 ml absolutem Toluol suspendiert, 26,7 g (137 mMol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäureäthylester zugegeben, die Suspension 25 Stunden bei 80°C gehalten und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylendichlorid aufgenommen, nacheinander mit verdünnter Natronlauge, mit Salzsäure und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Es werden 26,1 g (79% d. Th.)  $\alpha$ -[4-(Benzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äther/Ligroin 1:10 und nochmaliger Kristallisation aus Aceton einen Schmelzpunkt von 65 - 66 °C besitzen.

In analoger Weise erhält man aus:

- a) 4-Chlorbenzoylchlorid und Tyramin: Di-(4-chlorbenzoyl)-tyramin (Ausbeute 98 %, Schmelzpunkt 203 - 205°C); N-(4-Chlorbenzoyl)-tyramin (Ausbeute 91%, Schmelzpunkt 174 - 176°C);  $\alpha$ -[4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (67% d. Th., Schmelzpunkt 96 - 97°C)
  
- b) 2-Methoxybenzoylchlorid und Tyramin: Di-(2-methoxybenzoyl)-tyramin (Ausbeute 95%, Schmelzpunkt 80 - 81°C); N-(2-Methoxybenzoyl)-tyramin (Ausbeute 75%, Schmelzpunkt 166 - 167°C);  $\alpha$ -[4-(2-Methoxybenzoyl-aminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (87% d. Th.; Öl, Brechungsindex 1.4570)

c) 2-Methoxy-5-chlorbenzoylchlorid und Tyramin:

~~X~~ Di-(2-methoxy-5-chlorbenzoyl)-tyramin (Ausbeute 98%, Schmelzpunkt 144 - 145°C); N-(2-Methoxy-5-chlorbenzoyl)-tyramin (Ausbeute 93%, Schmelzpunkt 133 - 135°C); α-[4-(2-Methoxy-5-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (61% d. Th., Öl, Brechungsindex 1.5460)

### B e i s p i e l 2

#### α-[4-(Benzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäure

35,5 g (0,1 Mol) α-[4-(Benzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester werden in 1,5 l Dioxan suspendiert und bei Zimmertemperatur langsam mit 200 ml 1n Kalilauge versetzt. Die Suspension wird zwei Stunden bei Zimmertemperatur und anschließend noch eine Stunde bei 40°C gerührt, wobei das Ausgangsprodukt vollständig in Lösung geht, abgekühlt und mit 200 ml 1 n Salzsäure neutralisiert. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser salzfrei gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 25,5 g α-[4-(Benzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäure (78% d. Th., Schmelzpunkt 155 - 156°C).

In analoger Weise erhält man :

a) α-[4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäure  
aus α-[4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 84% d. Th., Schmp. 186°C (Aceton)

~~X~~ geändert gemäß Eingabe  
eingegangen am ... 22.6.72

309814 / 1215

b)  $\alpha$ -[4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäure

aus  $\alpha$ -[4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenoxy-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 65% d. Th., Schmp. 131°C (Aceton)

c)  $\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäure

aus  $\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 72% d. Th., Schmp. 137°C (Aceton)

B e i s p i e l 3

$\alpha$ -[4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester

Ein Gemisch aus 56,8 g (0,2 Mol) N-(4-Chlorbenzoyl)-tyramin, 34,5 g (0,25 Mol) trockenem Kaliumcarbonat und 500 ml Methyläthylketon wird 2 Stunden unter Rühren auf Rückflußtemperatur gehalten. Anschließend werden 58,5 g (0,3 Mol)  $\alpha$ -Bromisobuttersäureäthylester dazugefügt und unter Rühren weitere 6 Stunden gekocht. Darauf werden nochmals 10,5 g (0,054 Mol)  $\alpha$ -Bromiso-buttersäureester und 13,8 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat zugegeben und weitere 16 Stunden auf Rückflußtemperatur gehalten. Der feste Bodenkörper wird abfiltriert und mit heißem Aceton gründlich gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Das Produkt ist mit dem aus Beispiel 1 a) erhaltenen identisch.

In analoger Weise erhält man

- a) 4-Benzoylaminoäthyl-phenoxyessigsäureäthylester aus 4-Benzoylaminoäthyl-phenol und Bromessigester in einer Ausbeute von 94% d. Th. Das Produkt hat nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 108 - 109°C (Äthanol).
- b) 4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester aus 4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenol mit einer Ausbeute von 79% d. Th. und einem Schmelzpunkt von 137°C (Aceton).
- c) 4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester aus 4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenol mit einer Ausbeute von 80% d. Th., Schmelzpunkt 62 - 63°C (Äther).
- d) 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester aus 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenol mit einer Ausbeute von 70% d. Th., Schmelzpunkt 79 - 80°C (Isopropanol).

B e i s p i e l 4

4-Benzoylaminoäthyl-phenoxyessigsäure

4-Benzoylaminoäthyl-phenoxyessigsäure wird in Analogie zum Beispiel 2 durch Hydrolyse des gemäß Beispiel 3 erhaltenen Äthylesters mit Aceton als Lösungsmittel erhalten. Die Ausbeute beträgt 89% d. Th., Schmelzpunkt 164 - 165°C (Aceton).

In analoger Weise erhält man:

- a) 4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(4-Chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 83% d. Th. mit einem Schmelzpunkt von 199°C (Aceton).
- b) 4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(2-Methoxybenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 72% d. Th. mit einem Schmelzpunkt von 146 - 147°C (Aceton)
- c) 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminoäthyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 89% d. Th., Schmelzpunkt 142 - 143°C (Isopropanol)

#### B e i s p i e l      5

##### α-(4-Benzoylaminomethyl)-phenoxy-isobuttersäureäthylester

Man löst 12 g (75 mMol) 4-Hydroxy-benzylamin-hydrochlorid in 100 ml absolutem Pyridin, gibt 10 g pulverisiertes wasserfreies Kaliumcarbonat zu und tropft 21,1 g (0,15 Mol) Benzoylchlorid ein, wobei die Temperatur spontan steigt. Anschließend wird 20 Minuten auf 90°C erwärmt, im Vakuum auf ein Drittel eingeengt, abgekühlt und in 200 ml Wasser eingerührt. Man stellt nun mit Salzsäure auf pH 6,5 ein, saugt den Niederschlag ab, digeriert ihn mit Natriumbicarbonatlösung und saugt wiederum ab. Anschließend wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 22,7 g (95% d. Th.) Benzoësäure-[4-(benzoylaminomethyl)-phenyl]-ester (Schmelzpunkt 141 - 142°C).

16,6 g (0,05 Mol) Benzoësäure-[4-(benzoylaminomethyl)-phenyl]-ester werden in einem Liter Aceton suspendiert und mit Kalilauge entsprechend Beispiel 1 verseift. Man erhält ~~12,3~~<sup>9,85</sup> (87% d. Th.) 4-Benzoylaminomethyl-phenol vom Schmelzpunkt 155 - 156°C (Äthanol).

4-Benzoylaminomethyl-phenol wird mit α-Bromisobutter-säureäthylester in Analogie zum Beispiel 1 zum α-[4-(4-Benzoylaminomethyl)-phenoxy-isobuttersäureäthylester mit einer Ausbeute von 81% d. Th. umgesetzt. Das Produkt hat nach Umfällen aus Äther/Ligroin einen Schmelzpunkt von 75 - 76°C.

In analoger Weise erhält man

- α-[4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy-isobutter-säureäthylester aus 4-Chlorbenzoylchlorid und 4-Hydroxy-benzoylaminhydrochlorid über folgende Zwischenstufen: 4-Chlorbenzoësäure-[4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl-phenyl)-ester (Ausbeute 67% d. Th., Schmelzpunkt 174 - 175°C); 4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenol (Ausbeute 92% d. Th., Schmelzpunkt 194 - 195°C); α-[4-(4-Chlorbenzyol-aminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (Ausbeute 74% d. Th., Schmelzpunkt 70 - 71°C, aus Äther/Ligroin).
- α-[4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester über folgende Zwischenstufen: 2-Methoxybenzoësäure-[4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenyl]-ester (Ausbeute 74% d. Th., Schmelzpunkt 113 - 114°C); 4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenol (Ausbeute 72% d. Th., Schmelzpunkt 146 - 147°C); α-[4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (Ausbeute 63% d. Th. nicht destillierbares Öl,  $n_D^{20}$  : 1,5535)

X geändert am 01.06.72  
eingegangen am 01.06.72

309814/1215

c)  $\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester aus 2-Methoxy-5-chlorbenzoylchlorid über folgende Zwischenstufen:  
 2-Methoxy-5-chlorbenzoësäure-[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenyl]-ester (Ausbeute 54% d. Th., Schmelzpunkt 145 - 146°C); 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenol  
 (Ausbeute 90% d. Th., Schmelzpunkt 159 - 160°C);  
 ~~$\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester (82% d. Th., Schmelzpunkt 82 - 83°C).~~

### B e i s p i e l 6

#### 4-Benzoylaminomethyl-phenoxyessigsäureäthylester

Ein Gemisch aus 20,0 g 4-Benzoylaminomethylphenol, 12,2 g (88 mMol) pulverisiertem Kaliumcarbonat und 200 ml absolutes Methyläthylketon werden unter Rühren auf Rückflußtemperatur gehalten, etwas abgekühlt und 16,8 g (0,1 Mol) Bromessigester und etwas Kaliumjodid zugegaben und weitere 6 Stunden auf Rückflußtemperatur gehalten. Die anorganischen Bestandteile werden abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Die Filtrate werden vereint, mit verdünnter Natronlauge extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Nach Eindämpfen im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 4-Benzoylaminomethyl-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 77% d. Th., Schmelzpunkt 96 - 97°C.

In analoger Weise erhält man:

4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäureäthylester aus 4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenol und Bromessigester in einer Ausbeute von 68% d. Th.

und einem Schmelzpunkt von 125 - 126°C (Aceton)

X g ändert g mäß Eingabe  
eingegangen am 26.6.71

- b) 4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäure-äthylester aus 4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenol und Bromessigester in einer Ausbeute von 70% d. Th. als Öl mit dem Brechungsindex von 1,5685.
- c) 4-(2-Methoxy-5-chlor-benzoylaminomethyl)-phenoxy-essigsäureäthylester aus 4-(2-Methoxy-5-chlor-benzoylaminomethyl)-phenol und Bromessigester in einer Ausbeute von 78% d. Th. mit einem Schmelzpunkt von 86 - 87°C (Isopropanol)

B e i s p i e l 7

In einem zum Beispiel 2 analogen Verfahren werden die folgenden Produkte erhalten:

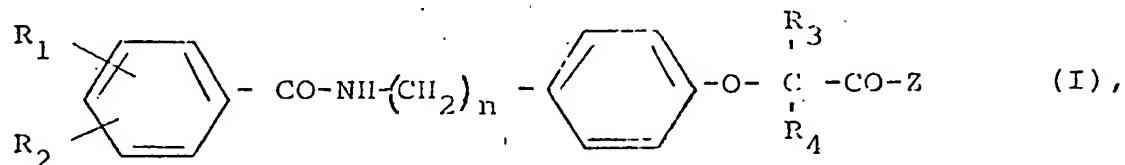
- a)  $\alpha$ -[4-(Benzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure aus  $\alpha$ -[4-(Benzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure-äthylester in einer Ausbeute von 52% d. Th., Schmelzpunkt 168 - 169°C (Äthanol)
- b)  $\alpha$ -[4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure aus  $\alpha$ -[4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 87% d. Th., Schmp. 191 - 192°C (Äthanol)
- c)  $\alpha$ -[4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure aus  $\alpha$ -[4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 89% d. Th., Schmp. 114°C (Aceton)

X geändert gemäß Eingabe  
eingegangen am 22.6.72

- d)  $\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäure aus  $\alpha$ -[4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxy]-isobuttersäureäthylester in einer Ausbeute von 72% d. Th., Schmp. 146 - 147°C (Aceton)
- e) 4-Benzoylaminomethyl-phenoxyessigsäure aus 4-Benzoylaminomethyl-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 90 % d. Th., Schmp. 153 - 154°C (Aceton)
- f) 4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(4-Chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 73% d. Th., Schmp. 170 - 171°C (Aceton)
- g) 4(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(2-Methoxybenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 73% d. Th., Schmp. 158 - 159°C (Aceton)
- h) 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäure aus 4-(2-Methoxy-5-chlorbenzoylaminomethyl)-phenoxyessigsäureäthylester in einer Ausbeute von 88% d. Th., Schmp. 152 - 153°C (Äthanol)

Patentansprüche

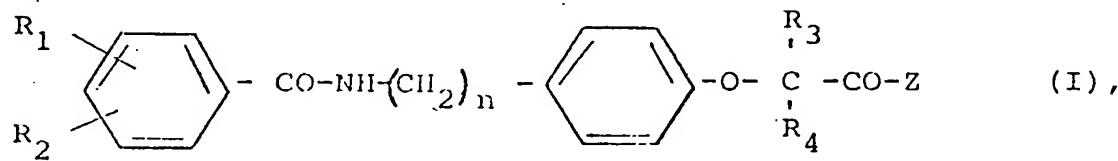
1. Phenoxyalkylcarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen oder eine niedere Alkoxygruppe,  
 $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  
 $Z$  eine Hydroxyl- oder niedere Alkoxygruppe bedeuten.

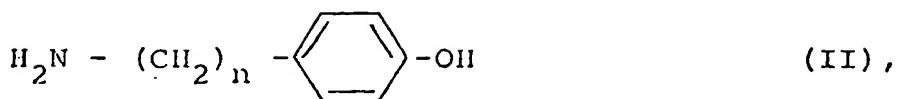
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Phenoxyalkylcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I



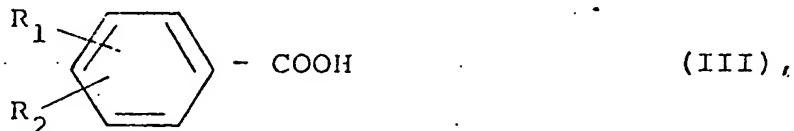
in welcher  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff, Halogen oder eine niedere Alkoxygruppe,  
 $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,  $n$  die Zahlen 1 bis 3 und  
 $Z$  eine Hydroxyl- oder niedere Alkoxygruppe bedeuten.  
dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der

allgemeinen Formel II



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,

gegebenenfalls nach Einführung von üblichen Schutzgruppen für die jeweils intermediär zu schützende Amino- bzw. Hydroxylgruppe in an sich bekannter Weise mit einem Derivat einer Säure der allgemeinen Formel III



in welcher  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obengenannte Bedeutung haben,

und mit einer Verbindung der Formel IV



in welcher  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und Z die oben angegebene Bedeutung haben und X eine reaktive Gruppe darstellt,

umsetzt und die erhaltenen Verbindungen I gewünschtenfalls anschließend in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und Z anschließend in an sich bekannter Weise eingeführt oder umgewandelt werden.
4. Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I.
5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln mit lipidsenkender Wirkung.

309814 / 1215